

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

108

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**René MOREL**

Né le 9 Août 1911, à Liffré (Ille-et-Vilaine).

Présentée et soutenue publiquement le 9 JUIN 1943 19

# LES ORGANO-SOUFRÉS DANS LA PNEUMONIE

(Leurs effets — leur mécanisme d'action)

Président : M. HARVIER, Professeur.

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, Rue Deparcieux, 29  
1943



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **MOREL.**

Prénom : **René.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

**MOREL (René).** — Les Organo-soufrés dans la pneumonie. (Leurs effets, leur mécanisme d'action). — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N° ....)

**MOREL (René).** — Les Organo-soufrés dans la pneumonie. (Leurs effets, leur mécanisme d'action). — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N° ....)

**MOREL (René).** — Les Organo-soufrés dans la pneumonie. (Leurs effets, leur mécanisme d'action). — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N° ....)

**MOREL (René).** — Les Organo-soufrés dans la pneumonie. (Leurs effets, leur mécanisme d'action). — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Et.); Paris 1943, N° ....)



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

**René MOREL**

Né le 9 Août 1911, à Liffré (Ille-et-Vilaine).

*Présentée et soutenue publiquement le ..... 19*

# LES ORGANO-SOUFRÉS DANS LA PNEUMONIE

(Leurs effets — leur mécanisme d'action)

Président : M. HARVIER, Professeur.

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, Rue Deparcieux, 29  
1943



# LE DOYEN ..... BAUDOUIN

## I. — PROFESSEURS

### MM.

|                                                                        |                   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie .....                                                         | ROUVIERE.         |
| Physiologie .....                                                      | Léon BINET.       |
| Physique médicale .....                                                | STROHL.           |
| Chimie médicale .....                                                  | POLONOVSKI.       |
| Bactériologie .....                                                    | GASTINEL.         |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale ..                        | BRUMPT.           |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                            | BAUDOUIN.         |
| Pathologie médicale .....                                              | CHABROL.          |
| Pathologie chirurgicale .....                                          | PETIT-DUTAILLIS.  |
| Anatomie pathologique .....                                            | LEROUX.           |
| Histologie .....                                                       | CHAMPY.           |
| Pharmacologie et matière médicale .....                                | TIFFENEAU.        |
| Thérapeutique .....                                                    | AUBERTIN.         |
| Hygiène et médecine préventive .....                                   | TANON.            |
| Médecine légale .....                                                  | DUVOIR.           |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie ..                          | LIAN.             |
| Pathologie expérimentale comparée .....                                | Henri BENARD.     |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie ...                           | CHIRAY.           |
| Clinique médicale .....                                                | ABRAMI.           |
|                                                                        | FISSINGER.        |
|                                                                        | HARVIER.          |
|                                                                        | P.-VALLÉRY-RADOT. |
| Hygiène et clinique de la première enfance ..                          | CATHALA.          |
| Clinique des maladies des enfants .....                                | Robert DEBRE.     |
| Clinique des maladies mentales et des maladies<br>de l'encéphale ..... | LEVY-VALENSI.     |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.                       | GOUGEROT.         |
| Clinique des maladies du système nerveux ....                          | GUILLAIN.         |
| Cliniques des maladies infectieuses .....                              | LEMIERRE.         |
|                                                                        | CADENAT.          |
| Clinique chirurgicale .....                                            | MONDOR.           |
|                                                                        | QUENU.            |
|                                                                        | BROcq.            |
| Clinique ophtalmologique .....                                         | VELTER.           |
| Clinique urologique .....                                              | CHEVASSU.         |
| Clinique d'accouchements .....                                         | COUVELAIRE.       |
|                                                                        | LEVY-SOLAL.       |
|                                                                        | PORTES.           |
| Clinique gynécologique .....                                           | MOCQUOT.          |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..                       | LEVEUF.           |
| Clinique thérapeutique médicale .....                                  | LOEPER.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                                | LEMAITRE.         |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                              | SENEQUE.          |
| Clinique propédeutique .....                                           | M. VILLARET.      |
| Clinique de la Tuberculose .....                                       | TROISIÈRE.        |
| Clinique chirurgicale orthopédique .....                               | MATHIEU.          |
| Clinique de cardiologie .....                                          | DONZÉLOT.         |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                                      | Cloris VINCENT.   |
| Assistance Médico-sociale .....                                        | N...              |
| Professeurs sans chaire .....                                          | DOGNON.           |
|                                                                        | HAZARD.           |
|                                                                        | JAYLE.            |
|                                                                        | OLIVIER.          |
|                                                                        | VERNE.            |

## II. — AGREGES EN EXERCICE

| MM.                |                    |         | MM.                |                    |         |
|--------------------|--------------------|---------|--------------------|--------------------|---------|
| AMELINE .....      | Pathologie         | chirur. | DE GENNES .....    | Pathologie         | médi.   |
|                    | cale.              |         |                    | cale.              |         |
| BARIETY .....      | Pathologie         | médi.   | JOANNON .....      | Hygiène            |         |
|                    | cale.              |         | LACOMME .....      | Obstétrique.       |         |
| BESANÇON Justin.   | Hydrologie.        |         | LANTUEJOUL .....   | Obstétrique.       |         |
| BONNET .....       | Bactériologie      |         | LAVIER .....       | Parasitologie.     |         |
| BOULIN .....       | Pathologie         | médi.   | LELONG .....       | Pathologie         | médi.   |
|                    | cale.              |         |                    | cale.              |         |
| BROUET .....       | Pathologie         | médi.   | LEMAIRE .....      | Pathologie expéri. |         |
|                    | cale.              |         |                    | mentale.           |         |
| BULLIARD .....     | Histologie.        |         | LENEGRE .....      | Pharmacologie.     |         |
| CACHERA .....      | Pathologie         | médi.   |                    | Pathologie         | médi.   |
|                    | cale.              |         | Mlle J. LEVY ..... | cale.              |         |
| CORDIER .....      | Anatomie.          |         | MARCHAL .....      | Pathologie         | chirur. |
| COSTE .....        | Pathologie         | médi.   |                    | gicale.            |         |
|                    | gicale.            |         | MENEGAUX .....     | Pathologie         | médi.   |
| JOUVELAIRE (Roger) | Urologie.          |         |                    | cale.              |         |
| DELARUE .....      | Anatomie patholo.  |         | MOLLARET .....     | Pathologie         | médi.   |
|                    | gique.             |         |                    | cale.              |         |
| DELAY .....        | Pathologie         | médi.   | MOUQUIN .....      | Pathologie         | chirur. |
|                    | cale.              |         |                    | gicale.            |         |
| DESGREZ (H.) ....  | Physique.          |         | PATEL .....        | Ophtalmologie.     |         |
| DESOILLE .....     | — Médecine légale. |         |                    | Physiologie.       |         |
| DIGONNET .....     | Obstétrique.       |         | RENARD .....       | Pathologie         | chirur. |
| DOGNON .....       | Physique.          |         | RICHET .....       | gicale.            |         |
| FÈVRE .....        | Pathologie         | chirur. | SICARD .....       | Pathologie         | médi.   |
|                    | gicale.            |         |                    | cale.              |         |
| FUNCK-BRENTANO     | Pathologie         | chirur. | SOULIE .....       | Obstétrique.       |         |
|                    | gicale.            |         |                    | Pathologie         | médi.   |
| GALLIARD .....     | Parasitologie.     |         |                    | cale.              |         |
| GARCIN .....       | Pathologie         | médi.   | SUREAU .....       | Pathologie         | chirur. |
|                    | cale.              |         |                    | gicale.            |         |
| Mlle GAUTHIER-     | Anatomie patholo.  |         | TURPIN .....       | Pathologie         | chirur. |
|                    | gique.             |         |                    | cale.              |         |
|                    |                    |         | WILMOTH .....      | Pathologie         | médi.   |
|                    |                    |         |                    | cale.              |         |

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

| MM.              |              |         | MM.             |                  |          |
|------------------|--------------|---------|-----------------|------------------|----------|
| ALGLAVE .....    | Pathologie   | chirur. | HUGUENIN .....  | Anatomie         | Patholo. |
|                  | gicale.      |         |                 | gique.           |          |
| CHAILLEY-BERT .. | Physiologie. |         | LE LORIER ....  | — Obstétrique.   |          |
| GUENIOT .....    | Obstétrique. |         | NEVEU-LEMAIRE   | Parasitologie.   |          |
| SEITZ-BOYER .... | Pathologie   | chirur. | PIEDELIEVRE . . | Médecine légale. |          |
|                  | gicale.      |         | VAUDESCAL ..... | Obstétrique.     |          |

# IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

## A TITRE PERMANENT

| MM.          |                    | MM.             |                             |
|--------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|
| ALAJOUANINE  | Clinique médicale. | BASSET .....    | Clinique chirurgi-<br>cale. |
| BRULE .....  |                    | GATELLIER ..... |                             |
| LAROCHE Guy  |                    | de GAUDAET      |                             |
| MOREAU ..... |                    | d'ALLAINES      |                             |
| SEZARY ..... |                    | MOULONGUET      |                             |
|              |                    | MOURE .....     |                             |

| MM.          |                       |
|--------------|-----------------------|
| ECALLE ..... | Clinique obstétricale |
| VIGNES ..... |                       |

## V. — CHARGES DE COURS

| MM.                 |                      |
|---------------------|----------------------|
| N... ..             | Education physique.  |
| LEDOUX-LEBARD ..... | Radiologie clinique. |
| DECHAUME .....      | Stomatologie.        |
| II... ..            | Puériculture.        |

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MA FEMME ET A MA FILLE

A MON PERE ET A MA MERE

A MON FRERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur HARVIER  
Professeur de Thérapeutique  
Médecin des Hôpitaux  
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-  
cepter la présidence de cette thèse.*

*Hommage respectueux.*

## INTRODUCTION

---

Depuis GRISOLLE, qui dans son traité de la pneumonie (1841), consacra 181 pages au traitement de cette affection, dont 60 pour la saignée et 50 pour l'antimoine, la thérapeutique de la pneumonie a beaucoup varié et, après des essais multiples, le thérapeute semblait devoir s'en tenir à l'expectative, comme l'avaient recommandé BIETT et MACENDIE il y a un siècle.

Mettre le sujet au repos, assurer sa diurèse, soutenir ses forces, voilà à quoi se résumait, il n'y a pas très longtemps encore, toute thérapeutique sage. Il est certain que cela peut suffire chez les enfants et les sujets jeunes, car chez eux, très généralement, la pneumonie, au moins en France, a tendance à guérir spontanément. Il n'en est plus du tout de même chez les vieillards et les tarés, les éthyliques en particulier, chez lesquels la pneumonie est toujours une affection très grave. Il n'en est plus de même non plus chez les sujets de race noire ou dans certains pays, en Amérique par exemple.

Malgré beaucoup de tentatives décevantes, les cliniciens n'ont cessé de chercher une thérapeutique spécifique. L'agent de la pneumonie étant bien connu et sa fragilité étant grande vis-à-vis des antiseptiques, *in vitro*, la préparation de vaccins et de sérums antipneumococciques a été poursuivie avec ardeur et les propriétés antipneumococciques d'un grand nombre de substances chimiques ont été appréciées tour à

tour. La sérothérapie monovalente, spécifique, avait fait naître bien des espoirs, mais les découvertes sensationnelles faites par les chimiothérapeutes depuis 1935 semblent devoir la supplanter.

Les acquisitions de la chimiothérapie antipneumococcique sont bien moindres que celle antigonococcique ou antistreptococcique, elles nous ont semblé cependant très importantes. Il nous a paru intéressant de rechercher dans la littérature les effets des dérivés organo-soufrés sur les pneumocoques tant *in vitro* qu'*in vivo* chez l'homme et chez l'animal.

Après avoir rappelé les caractéristiques chimiques des organo-soufrés qui ont été utilisés contre le pneumocoque, nous passerons en revue leur activité expérimentale et les effets qui suivent leur administration chez l'homme atteint de pneumonie.

Enfin, nous nous proposons d'examiner avec une grande attention les différentes théories qui tendent à expliquer le mécanisme de l'action étonnante de ces corps soufrés.

---

## SEROTHERAPIE ET CHIMIOTHERAPIE

---

L'immunothérapie de la pneumonie a donné lieu à bien des recherches. Il existe de nombreux vaccins : de DUCHON, de WEILL et DUFOURT, de RANQUE et SENEZ, de MINET, de l'Institut Pasteur, etc..., préparés à partir de pneumocoque et des quelques microbes qui lui sont le plus souvent associés. Aujourd'hui, l'idée qui semble avoir prévalu est que, le pneumocoque ne conférant pas d'immunité après une première atteinte, on ne peut fonder aucun espoir sur les vaccins antipneumococciques.

Le sérum polyvalent de l'Institut Pasteur a été utilisé couramment pendant quelques années et on retrouve, à son actif, quelques cas favorables dans la littérature médicale. Mais c'est surtout en Amérique que la sérothérapie prit un grand essor.

En 1912, il fut démontré dans les hôpitaux du « Rockefeller Institute », que le sérum antipneumococcique du type I était efficace contre les pneumonies lobaires de ce type, et on obtint bientôt des sérums contre les types II, III et IV, les seuls identifiés à cette époque.

La caractérisation, en 1932, de 32 types de pneumocoques par P. COOPER fit naître de nouveaux espoirs en la sérothérapie.

Jusqu'en 1937, on utilisa le sérum de cheval; à partir de cette date c'est surtout le sérum de lapin qui, à volume égal, est deux fois plus riche en anticorps, qui fut employé. De plus, le sérum de lapin

ne donne que rarement lieu à des incidents anaphylactiques et les réactions urticariennes qu'il détermine sont beaucoup moins fortes. Enfin, en dehors de raisons pratiques : l'immunisation du lapin contre le pneumocoque est beaucoup plus rapide que celle du cheval et le coût du sérum de lapin est environ le cinquième de celui du sérum de cheval, le sérum de lapin est préféré pour une autre raison encore : il semble que si on dépasse la dose maxima nécessaire à la protection de l'individu, le degré de protection est diminué avec le sérum de cheval, alors qu'il ne l'est pas avec le sérum de lapin.

Pour intervenir efficacement, le sérothérapeute doit prendre toutes sortes de précautions. D'abord, la sérothérapie doit être pratiquée dans les 72 premières heures de la maladie, sinon elle est inutile.

Il faut « typer le pneumocoque » par la méthode de NEUFELD, c'est-à-dire identifier le pneumocoque par l'étude du gonflement de ses capsules et par l'inoculation intra-péritonéale à la souris, afin d'utiliser le sérum correspondant.

Il faut ensuite s'enquérir de la susceptibilité du malade au sérum, à l'aide des perturbations provoquées sur la vitesse du pouls et la tension artérielle par l'injection intraveineuse de 1/10 cc. du sérum du type convenable additionné de 1 cc. de sérum physiologique salé. Si le pouls s'accélère et si la tension artérielle tend à baisser dans les cinq minutes qui suivent l'injection, la réaction est dite positive : la sérothérapie doit être rejetée ou sinon mise en œuvre avec une extrême prudence : n'injecter que de très petites doses qu'on augmentera peu à peu. On peut encore, pour apprécier la sensibilité du pneumonique au sérum, pratiquer une ophtalmo-réaction ou une intradermo-réaction.

Si ces tests ne prouvent pas d'incompatibilité on injectera la dose de sérum qui doit être efficace en se

basant sur l'âge, le poids, le degré d'intoxication, le type du pneumocoque. Pour un adulte de poids moyen, atteint d'une pneumonie à pneumocoques du type I, de gravité moyenne, les auteurs américains injectent au minimum 100.000 unités, par voie intra-veineuse.

L'injection doit être très lente, et comme le sérum antipneumococcique est très visqueux, on injecte au moyen d'un bock 250 cc. de sérum physiologique salé, et quand l'injection est sur le point d'être achevée, on ajoute dans le bock la quantité de sérum à injecter. Quand le sérum est presque écoulé, on verse de nouveau dans le bock 250 cc. de sérum salé physiologique, qui entraînent ainsi les derniers restes de sérum antipneumococcique.

L'ingestion préalable de 0 gr. 50 à 1 gr. d'acide acétylsalicylique est recommandée pour atténuer ou supprimer la réaction de frissonnement qui suit l'injection intra-veineuse.

Enfin, une solution d'adrénaline doit être gardée à portée de la main en cas de choc anaphylactique.

En suivant toutes ces indications, les sérothérapeutes américains ont d'excellents résultats. L'action du sérum se manifeste rapidement : dans les 12 à 48 heures qui suivent son instillation.

La mise en œuvre de la sérothérapie, pour être efficace, nécessite donc tout un personnel d'élite, spécialisé. On conçoit facilement que devant tant de difficultés les thérapeutes n'aient cessé de rêver à une substance chimique qui serait électivement toxique pour le germe causal.

La chimiothérapie antipneumococcique a été l'une des premières chimiothérapies anti-infectieuses. On a utilisé les métaux colloïdaux : or, argent, etc..., les composés arsenicaux, et sous l'emprise des idées d'EHRlich, différentes substances colorantes : violet de gentiane, colorants acridiniques, etc...

En 1912, en Allemagne, MORGENROTH trouve que l'optoquine possède, *in vitro*, un pouvoir antiseptique considérable contre le pneumocoque : au taux d'un millionième, elle stérilise ses cultures, elle protège la souris de la pneumococcie expérimentale. Largement utilisée en Allemagne, elle fut peu à peu délaissée à partir de 1921 à la suite des doutes émis sur son efficacité chez l'homme, par HEFFTER. De plus, à dose élevée, comme la quinine dont elle dérive, elle est à l'origine d'accidents oculaires : troubles du sens chromatique, rétrécissement concentrique du champ visuel et même perte subite de la vision.

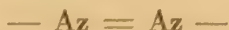
La chimiothérapie en était là quand, en 1935, DOMACK établit que l'infection streptococcique était curable par un corps complexe, composé d'un colorant azoïque et d'une molécule soufrée. Dès lors, on prépara toute une série de ces complexes organo-soufrés et leur efficacité contre les infections microbiennes fut étudiée avec méthode tant chez l'homme que chez l'animal.

---

## LES SULFAMIDÉS ACTIFS SUR LE PNEUMOCOQUE

---

On retire du goudron de houille, entre autres matières colorantes, des azoïques. Ce sont des corps qui renferment deux atomes d'azote trivalents échangeant entre eux deux valences :



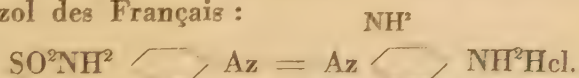
Dans ce vaste groupe des matières colorantes azoïques dont les teintes varient depuis le rouge jusqu'au violet et dont les principaux représentants sont les dérivés de l'aniline, des toluidines, des naphtylamine, des benzidines, etc..., on trouve un groupe de corps, les chrysoïdines, de couleur brun-orangé.

La chrysoïdine proprement dite est du diamino-azobenzène dissymétrique :



et la chrysoïdine du commerce est le monochlorhydrate de ce corps. C'est une poudre rouge-brun, soluble dans l'eau. Elle a été essayée *in vitro*, en 1913, par EISENBERG.

En 1932, MIETZSCHE et KLARER synthétisèrent la sulfamido-chrysoïdine, le prontosil des Allemands, le rubiazol des Français :



Vingt ans auparavant, HORLEIN et ses élèves avaient

réussi la synthèse de corps semblables sans soupçonner la possibilité de les utiliser avantageusement en thérapeutique. En 1935, DOMACK publia les résultats surprenants qu'il avait obtenus avec cette substance dans les infections streptococciques.

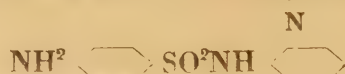
SEVERIN (1938) a utilisé la sulfamido-chrysoïdine dans les infections pneumococciques.

En novembre 1935, M. et Mme J. TRÉFOUEL, NITTI et BOVET émirent l'hypothèse que l'azoïque n'était pas indispensable et que la partie du complexe qui était essentiellement active était la p-amino-benzène sulfamide ou sulfamide :



encore appelée septoplix ou 1162 F. Dès 1937, ROSENTHAL et ses élèves, LONG et BLISS, HEINTZELMANN, HADLEY et MELLON tentèrent de combattre l'infection pneumococcique avec ce composé.

Par substitution portant sur le groupe sulfamidé, EWINS et PHILLIPS ont obtenu un dérivé pyridinique, le dagénan ou 693 M-B. ou sulfapyridine :



doué d'une efficacité particulière à l'égard des infections à pneumocoques, comme l'a montré WHITBY dès 1938. Il semble que ce médicament donne moins de cyanose, d'albuminurie et d'ictère que le 1162 F.

Par substitution du noyau thiazol à un atome d'hydrogène de la fonction sulfamide, on obtient la thiazomide ou 2090 R-P ou sulfathiazol :



dont l'activité contre le pneumocoque a été appréciée par MAC KEE dès 1939. Avec ce corps, les réactions

digestives pénibles qu'on observe chez certains sujets avec le dagénan n'existent pas.

BUTTLE et ses élèves en mars 1937, FOURNEAU et ses élèves en juin 1937, ont fait connaître le rodilone ou 1399 F :



qui serait actif contre le pneumocoque.

Enfin, DUREL (1940) a constaté que des corps même exempts de soufre, comme certains dérivés de l'acide para-nitro-benzoïque, sont actifs contre l'infection pneumococcique tant au laboratoire qu'en clinique.

---

# LES EFFETS DES SULFAMIDES DANS LES PNEUMOCOCCÉMIES EXPERIMENTALES

En 1938, WHITBY rapporte les effets sur les pneumococcémies expérimentales du 693 M-B et du 1162 F, tandis que FOURNEAU, TRÉFOUEL, NITTI et BOVET s'attachent à préciser l'action du 1399 F.

Des souris reçoivent, par exemple, 50.000 doses mortelles d'un pneumocoque dont la virulence est telle qu'un dix-milliardième de centimètre cube de la culture tue la souris; les résultats sont les suivants :

| Jours | Témoins | 1162 F<br>0 gr. 01 p. oc | 1399<br>0 gr. 02 p. os |
|-------|---------|--------------------------|------------------------|
| 1     | VVVV    | VVVVV                    | VVVVVV                 |
| 2     | ++++    | ++VVV                    | VVVVVV                 |
| 3     |         | +VV                      | ++VVVV                 |
| 4     |         | ++                       | VVVV                   |
| 5     |         |                          | ++++                   |
| 1     |         |                          | VVVVV                  |
| 2     |         |                          | VVVVV                  |
| 3     |         |                          | VVVVV                  |
| 4     |         |                          | VVVVV                  |
| 5     |         |                          | +VVVV                  |
| 6     |         |                          | VVVV                   |
| 7     |         |                          | +VVV                   |
| 8     |         |                          | VVV                    |
|       |         |                          | 0 gr. 01 p. os         |

Les V indiquent que l'animal vit, les croix, que l'animal a succombé.

WHITBY inocule plusieurs groupes de souris par voie intra-péritonéale, à six reprises, avec des cultures de 6 heures de différents types de pneumocoques. L'administration de six doses successives de 30 à 40 mgr. de 693 protège complètement les souris inoculées avec 10.000 fois la dose léthale de pneumocoques du type I et avec des doses de 20 à 40 mgr., il obtient la protection complète contre les types VII et VIII. La protection obtenue contre les types II, III et V n'est pas totale, mais elle est considérable.

De plus, 42 souris qui avaient été inoculées avec du pneumocoque du type I ont été observées pendant les 14 jours qui ont suivi le traitement : aucune n'a succombe. La réinoculation, à 30 souris, au bout d'une semaine, d'une dose de pneumocoque égale à 10.000 fois la dose mortelle, s'est montrée tout à fait inefficace bien que le traitement n'ait pas été renouvelé.

Voici le protocole d'une des expériences de WHITBY :

| Produit expérimenté | Dose journalière en mg pour 20 gr. administrée 6 jours | Nombre de germes inoculés | Nombre de souris | Temps moyen de survie (maxim. 7 jours) |
|---------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------------------|
| aucun               |                                                        | 50.000                    | 60               | 0,7                                    |
|                     |                                                        | 500                       | 60               | 0,9                                    |
|                     |                                                        | 5                         | 60               | 3,3                                    |
| 693                 | 2                                                      | 50.000                    | 6                | 1,5                                    |
|                     | 5                                                      |                           | 30               | 3,2                                    |
|                     | 10                                                     |                           | 42               | 4,6                                    |
|                     | 20                                                     |                           | 60               | 6,5                                    |
|                     | 30                                                     |                           | 48               | 7                                      |
|                     | 40                                                     |                           | 24               | 7                                      |
| 1162 F              | 2                                                      | 50.000                    | 6                | 1                                      |
|                     | 5                                                      |                           | 12               | 1                                      |
|                     | 10                                                     |                           | 12               | 1,9                                    |
|                     | 20                                                     |                           | 12               | 3,3                                    |

Les différents types de pneumocoques ne sont pas également sensibles au 693. SCHMIDT (1939) les classe de la façon suivante :

Types I et VII : très sensibles.

Types IV, V, VI, XI, XXII, XXIX : sensibles.

Types XX, XXIV, XXVII : assez sensibles.

Types II, III, VIII : peu sensibles.

LONG et BLISS (1940) ont étudié comparativement l'action bactériostatique de la sulfamide, de la sulfapyridine et du sulfathiazol sur trois genres de pneumocoques; voici un exemple des résultats qu'ils ont obtenus :

| Souche     | Nb. germes introduits par cc. | Nb. de germes par cc. ayant poussé après 24 h. de culture |                          |                         |               |
|------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------|
|            |                               | sulfamide<br>10 mg %                                      | sulfapyridine<br>10 mg % | sulfathiazol<br>10 mg % | Témoins       |
| Type I     | 17.200                        | 2.000.000                                                 | 1.000.000                | 4.000.000               | 630.000.000   |
| —          | 280                           | 30.000.000                                                | 20.000                   | 10.000                  | 1,7 milliard  |
| S.VI. P/47 | 23.400                        | 28.000.000                                                | 425.000.000              | 12.000.000              | 1.35 milliard |
| Type II    | 2.700                         | 4.000.                                                    | 3.000                    | 11.000                  | 1,2 milliard  |
| —          | 3.800                         | 200.000                                                   | 300.000                  | 150.000                 | 920.000.000   |

MAC KEE (1940) et ses élèves infectent des souris par inoculation intra-péritonéale de 1 cc. d'une dilution à 1/10-7 d'une culture de différents types de pneumocoques sur bouillon-sang, âgée de 5 heures. Ils donnent les résultats suivants :

| Infection   | Sulfathiazol incorporé à la nourriture |                 |                                  | Sulfapyridine incorporée à la nourriture |                 |                                  | Nourriture normale |                 |                                  |
|-------------|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------|------------------------------------------|-----------------|----------------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------|
| Pneumocoque | Nombre de survies                      | Nombre de morts | Durée moyenne de la vie en jours | Nombre de survies                        | Nombre de morts | Durée moyenne de la vie en jours | Nombre de survies  | Nombre de morts | Durée moyenne de la vie en jours |
| Type 1 P    | 15                                     | 31              | 3,3                              | 14                                       | 31              | 3,9                              | 0                  | 38              | 0,82                             |
| » 1 748     | 15                                     | 5               | 6                                | 15                                       | 5               | 5,1                              | 0                  | 20              | 1,66                             |
| » 2 P       | 16                                     | 8               | 11,3                             | 21                                       | 3               | 6,3                              | 0                  | 23              | 0,77                             |
| » 2 807     | 0                                      | 20              | 2,2                              | 0                                        | 20              | 2                                | 0                  | 20              | 0,75                             |
| » 3 S       | 21                                     | 1               | 15                               | 21                                       | 1               | 9                                | 1                  | 21              | 1,8                              |
| » 3 750     | 1                                      | 19              | 7                                | 3                                        | 17              | 6,2                              | 0                  | 20              | 0,98                             |
| » 5 752     | 17                                     | 3               | 5,2                              | 16                                       | 4               | 3                                | 0                  | 20              | 0,9                              |
| » 6         | 8                                      | 12              | 11,2                             | 13                                       | 7               | 16,7                             | 0                  | 20              | 1,37                             |
| » 7 754     | 20                                     | 0               |                                  | 20                                       | 0               |                                  | 0                  | 20              | 1,49                             |
| » 8 755     | 1                                      | 19              | 3,7                              | 0                                        | 20              | 4,2                              | 1                  | 13              | 1,4                              |
| » 14 848    | 10                                     | 0               |                                  | 10                                       | 0               |                                  | 1                  | 7               | 1,7                              |
| » 26        | 14                                     | 6               | 13,3                             | 11                                       | 9               | 13,4                             | 1                  | 19              | 2,79                             |

La dose thérapeutique administrée par jour, avec ce procédé, est de 1 gr. 85 par kilog. Le traitement a duré dix jours. Le sulfathiazol était incorporé à la nourriture suivant la technique de BIETER, afin de rendre l'assimilation plus régulière.

Ces quelques résultats expérimentaux montrent à l'évidence que les sulfamidés dont nous nous entretenons se comportent comme des anti-pneumococci-ques puissants.

## LES SULFAMIDES ET LA PNEUMONIE

---

### 1° LA SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE.

SÉVERIN (1938) a utilisé le prontosil à la fois per os et par voie parentérale. La fièvre est tombée rapidement chez la plupart de ses malades. Le résultat était d'autant plus net que le processus était plus aigu. Il a traité 20 pneumoniques avec le prontosil et 20 sans prontosil; la guérison de la dernière série a demandé plus de temps et la maladie a paru plus grave.

### 2° LA SULFAMIDE.

LOONG et BLISS (1937) ont essayé ce produit dans les pneumonies à pneumocoques du type III et IV et disent que leurs résultats ne sont pas bien encourageants.

HEINTZELMANN, HADLEY et MELLON (1937), HOLMÈS et COURT (1938), CAIN, CATTAN et SIKORAY (1938) ont rapporté des résultats favorables.

Mais, à la lecture de tous les travaux dont nous venons de faire mention, il semble que l'action du prontosil et de la sulfamide dans la pneumonie puisse à peine être prise en considération.

### 3° LA SULFAPYRIDINE.

TELLING et OLIVER (1938) rapportèrent l'observation d'une femme, âgée de 65 ans, atteinte de pneu-

monie à pneumocoques du type III, dont l'état général était très mauvais, avec cyanose prononcée qui persistait malgré l'administration d'oxygène. Le troisième jour qui suivit le début de l'administration de dagénan fut marqué par une grande amélioration qui se consolida les jours suivants. Or cette femme avait un collapsus étendu de tout le poumon gauche. Cette forme de pneumonie, avec ce type de pneumocoque, chez une femme de cet âge, aurait eu, suivant les auteurs, très probablement une issue fatale sans le dagénan.

En 1938, EVANS et GAISFORD traitèrent 100 cas de pneumonie par le 693 et 100 par les moyens habituels. La mortalité fut de 8 % dans le premier cas et de 27 % pour le deuxième, la mortalité moyenne dans cette maladie pour l'année 1937 étant de 26.7 %. Ces auteurs ont dressé un tableau de la mortalité suivant l'âge de leurs 200 pneumoniques :

Mortalité suivant l'âge :

|                  | 693              |                | Témoins          |                |
|------------------|------------------|----------------|------------------|----------------|
|                  | Nombre<br>de cas | Mor-<br>talité | Nombre<br>de cas | Mor-<br>talité |
| 8 à 19 ans....   | 31               | 1              | 25               | 1              |
| 20 à 29 ans....  | 20               | 0              | 19               | 5              |
| 30 à 39 ans....  | 18               | 1              | 24               | 5              |
| 40 à 49 ans....  | 13               | 2              | 22               | 9              |
| 50 à 59 ans....  | 13               | 3              | 6                | 4              |
| 60 ans et plus.. | 5                | 1              | 4                | 3              |

Alors que la plupart des sujets traités font leur défervescence le 4<sup>e</sup> jour, les témoins ne font la leur qu'après le 9<sup>e</sup> jour comme le montre le tableau ci-dessous :

| Jours de la<br>défervescence | 693 | Témoins |
|------------------------------|-----|---------|
| 1 <sup>er</sup> .....        | 0   | 0       |
| 2 <sup>e</sup> .....         | 1   | 1       |
| 3 <sup>e</sup> .....         | 11  | 2       |
| 4 <sup>e</sup> .....         | 18  | 6       |
| 5 <sup>e</sup> .....         | 14  | 11      |
| 6 <sup>e</sup> .....         | 11  | 9       |
| 7 <sup>e</sup> .....         | 14  | 13      |
| 8 <sup>e</sup> .....         | 4   | 6       |
| 9 <sup>e</sup> .....         | 8   | 7       |
| Jours suivants .....         | 11  | 17      |
| Décès .....                  | 8   | 27      |

Les complications sont moins nombreuses dans la série des pneumotiques recevant du 693 que dans la série témoin.

Bien que cette statistique se réfère à des cas de pneumonie, en moyenne, plus graves que chez nous et bien que très probablement tous les cas ne soient pas des pneumonies franches lobaires aiguës mais des pneumopathies d'ailleurs difficiles à distinguer de la pneumonie vraie, il semble qu'on puisse accorder à ces données numériques une certaine valeur.

DYKE et REID (1938) rapportent aussi 8 cas de pneumonie lobaire traités avec le 693 avec d'excellents résultats.

FAHRNI (1939). FARNWORTH, ANDERSON et DOWDESWELL (1939) comparent les résultats de pneumonies traitées suivant les méthodes classiques et par le dagénan. Les résultats sont meilleurs avec ce dernier.

FLIPPIN, LOCKWOOD, PEPPER et SCHWARTZ (1939), sur 14 pneumonies à pneumocoque du type III, ont

eu 3 décès alors que 86 autres pneumonies qui n'étaient pas du type III ne comptèrent qu'un décès et 4 complications (pleurésie et phlébite) quand ils utilisent le dagénan.

En 1939, BENDA a fait connaître le cas d'une femme de 74 ans atteinte de pneumonie de la base droite, avec fièvre à 40° et état subcomateux qui, dès le lendemain de l'administration de dagénan, fut apyrexique et lucide.

D'AGRANAT, DREOSTI et ORDMAN (1939), GRAHAM, WARNER, DAUPHINÉE et DICKSON (1939) ont aussi fait connaître les bons effets du 693 dans la pneumonie.

LOEFFLER (1939) rapporte 200 cas de pneumonie franche traités à Zurich. La sérothérapie spécifique, plus délicate à mettre en œuvre, lui donne d'excellents résultats — de même que ceux obtenus avec le 693 — mais le traitement par le 693 est bien moins onéreux.

En 1939, PRÉVOST, HÉBERT et LECLERC, du Canada, comparent aussi la sérothérapie spécifique et la dagénothérapie. Leurs observations VIII, IX, XI et XV font particulièrement bien ressortir l'effet étonnant du 693.

SCICLOUNOFF et JUNET (1939) traitèrent 9 pneumonies franches par le 693. 6 guérirent, une accusa une intolérance absolue à la drogue et les 2 autres moururent d'un empyème qui était en voie de constitution quand le traitement chimiothérapique fut instauré.

En 1939, MONTEIRO, à Singanour, rapporte 101 cas de pneumonie chez des sujets racialement très peu résistants au pneumocoque et voit la mortalité tomber de 49.4 % à 10.9 % avec le dagénan.

BEDENRITTER (1939), FORT-FERRY et BERGE obtiennent de très bons résultats en traitant la pneumonie des noirs par le dagénan. Les deux derniers auteurs rapportent 7 observations intéressantes.

BARNETT, HARTMANN, PERLEY et RUHOFF (1939), M<sup>me</sup> PÉRONNET (1939) ont fait connaître que le dagé-  
nan donnait de très bons résultats dans les pneumo-  
nies infantiles. Dans 35 cas de pneumonie infantile  
WILSON a remarqué les bons effets du 693.

#### 4° LE SULFATHIAZOL.

FLIPPIN, SCHWARTZ et ROSE (1940) traitent 100  
pneumonies par le sulfathiazol et 100 par la sulfapy-  
ridine. Le premier groupe eut à déplorer 12 décès.  
le deuxième 15; mais en tenant compte du fait que  
le 1<sup>er</sup> groupe comprenait 5 moribonds et le 2<sup>e</sup> 4. la  
mortalité corrigée est de 7,4 % pour le sulfathiazol  
et de 11,4 % pour la sulfapyridine.

GSELL (1940) a guéri 23 pneumonies lobaires avec  
le sulfathiazol. Il ne nota aucune complication. Cette  
chimiothérapie a fait passer la mortalité dans son ser-  
vice de pneumoniques de 23 % à 1,7 %.

WAGONER et HUNTING (1941) ont traité 99 cas de  
pneumonie chez des enfants. 55 par le sulfathiazol.  
54 par la sulfapyridine avec des résultats très analo-  
gues dans les 2 cas :

|                                                                | Sulfa-<br>thiazol | Sulfa-<br>pyridine |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| Durée de la maladie jusqu'à la<br>chute de la température .... | 3,9               | 4,3                |
| Guérison .....                                                 | 9,2               | 8,9                |
| Durée du traitement jusqu'à la<br>chute de la température .... | 1,5               | 1,4                |
| Durée du traitement jusqu'à la<br>guérison .....               | 5,5               | 6,2                |

Ils notent cependant que le sulfathiazol est mieux  
toléré par les enfants que la sulfapyridine.

GAISFORD et WHITELAW obtiennent aussi des effets

tout à fait comparables en traitant la pneumonie lobaire soit par le sulfathiazol soit par la sulfapyridine.

SCOTT et JONES (1940), STAEHELIN (1940), LOEFFLER (1940), FRANK (1940), FRISK (1940) ont confirmé les heureux résultats obtenus en traitant la pneumonie par le sulfathiazol.

#### DOSES UTILISÉES :

Le traitement par les sulfamidés doit être aussi précoce que possible.

EVANS et GAISFORD s'en tiennent à la dose initiale de 2 gr. de 693, puis ils donnent 1 gr. toutes les 4 heures jusqu'à la dose de 25 gr. Dans quelques cas particulièrement sévères ils ont prescrit jusqu'à 9 gr. le premier jour.

KOLLER prescrit 2 tablettes de dagénan de 0 gr. 50 toutes les 2 heures, jusqu'à chute de la température à 37°, soit 8 à 12 gr. le premier jour. Il cesse le traitement après 72 heures si la température n'a pas cédé car, estime-t-il, il ne s'agit pas d'une pneumonie.

Si, par contre la température descend à 37° et remonte les jours suivants, il faut recommencer les fortes doses du début, à moins qu'une complication sulfamidorésistante soit apparue (épanchement pleural).

Quand son sujet est anvrétique, KOLLER lui donne encore 2 tablettes toutes les 4 heures le 1<sup>er</sup> jour, puis 4 fois 2 tablettes, 3 fois 2 tablettes, 3 fois une tablette et, 2 jours de suite, 2 fois une tablette. Soit une dose totale de 25 à 35 gr.

KOLLER insiste sur la nécessité de continuer le dagénan pendant 4 à 6 jours sans fièvre, en diminuant progressivement les doses afin d'éviter une rechute.

Chez l'enfant on donne, en général, 1 gr. par jour et par kilog. de poids (KOLLER, 1940).

La dose quotidienne doit toujours être prise par

fractions de  $1/4$  ou de  $1/2$  comprimé, à intervalles réguliers.

GSELL prescrit 6 à 8 gr. de sulfathiazol pour les 24 premières heures, rarement 12 gr. et poursuit le traitement pendant une semaine.

Chez l'enfant, SPINK et HANSEN donnent 0 gr. 25 par kg. et par jour, de sulfathiazol pendant les premiers jours.

---

## ACCIDENTS ET INCIDENTS INHERENTS A LA CHIMIOOTHERAPIE SULFAMIDEE

---

Les incidents d'origine rénale semblent les plus fréquents. Après administration de sulfamidés, PRÉVOST, HÉBERT et LECLERC signalent que 2 sujets sur 12 présentent de la glycosurie. L'oligurie, l'anurie, l'hématurie ont été signalées. L'anurie est liée à la formation de cristaux intra-rénaux chez des malades qui ne boivent pas assez. A la suite de traitement par le sulfathiazol, LÆWENBERG, SLOANE et CHODOFF (1940) ont trouvé des calculs. DUREL et M<sup>lle</sup> ALLINNE ont trouvé que la concentration critique était de 5 gr. par litre d'urine (1941); il suffit donc de faire boire le malade assez pour que cette concentration ne soit pas atteinte, pour que, du même coup l'anurie soit évitée.

Il reste acquis que la plus grande prudence est de mise dans le traitement par les sulfamidés, des albuminuriques et des sujets à passé rénal.

Les incidents d'ordre digestif sont aussi très fréquents, surtout avec le 1162 : anorexie, gastralgie, nausée, diarrhée, parfois vomissement, céphalée.

Les malades souffrent aussi souvent de somnolence diurne et d'insomnie nocturne, de vertiges et de cyanose.

L'absorption de sulfamidés est à l'origine parfois d'érythèmes morbilliforme ou scarlatiniforme. C'est surtout le sulfathiazol qui les provoque : 28 % des

cas traités par le sulfathiazol en présentent contre 5 à 7 % des cas traités par la sulfapyridine (BICKEL, 1940).

Les accidents à craindre sont surtout sanguins. On a vu le nombre des hématies tomber au-dessous de 2 millions, alors que leur charge en hémoglobine ne dépassait pas 40 % et les granulocytes disparaître. Dans un cas de FLIPPIN et COOKWOOD, à la suite du traitement sulfamidé il se développa une anémie hémolytique grave. A titre prophylactique, LONG et BLISS recommandent l'injection intra-veineuse quotidienne de 500 mg. d'acide ascorbique. KENNEDY et FINLAND (1941) ont publié un cas d'agranulocytose mortelle après administration de 136 gr. de sulfathiazol, à la dose moyenne de 6 à 9 gr. par jour.

Dans les pneumonies, la plupart des auteurs sont d'avis de préférer le sulfathiazol qui est mieux supporté. Le bicarbonate de soude faciliterait l'assimilation du sulfathiazol et on admet qu'il faut donner autant de l'un que de l'autre.

Au cours du traitement sulfamidé il faut proscrire :

— l'héxaméthylène-tétramine qui peut faciliter la précipitation du sulfamidé dans l'urine par suite de la combinaison du formol à la sulfamide;

— le pyramidon et les barbituriques qui sont à l'origine de synergies toxiques;

— certains anesthésiques locaux dérivés de l'acide para-amino-benzoïque qui paralysent l'action antimicrobienne des sulfamides.

---

## MECANISME D'ACTION

---

Il reste entièrement mystérieux.

Quand on injecte de la chrysoïdine sulfamidée par voie sous-cutanée, on constate une coloration élective des éléments argentophiles pigmentaires du système tropho-pigmentaire de Borrel. Ces éléments sont d'origine réticulo-endothéliale et d'après les travaux récents la part du système réticulo-endothélial dans la défense de l'organisme serait grande. Une telle affinité pour ce tissu y entraînerait l'accumulation de l'azoïque et une excitation des défenses organiques en résulterait.

D'autre part, les sulfamidés semblent avoir une action directe sur l'agent pathogène. Bien que le pron-tosil (BURGERS) ou la sulfamide (GUZMAN, BARRON et JACOBS) ne modifie pas le métabolisme des bactéries évalué d'après la méthode de WARBURG et ne montre tout au plus qu'un effet inhibiteur faible sur l'oxydation du glucose par le streptocoque hémolytique d'autres recherches prouvent une action microbicide des sulfamidés.

OSGOOD, travaillant à l'aide de cultures de moelle osseuse humaine en bouillon, attribue à la sulfamide une action bactériostatique légère sur les infections à pneumocoques. En adjoignant à la sulfamide le sérum spécifique elle devient beaucoup plus efficace.

WOLFF a montré que la sulfamide agit uniquement sur les microbes qui se sont divisés en sa présence; dès que les microbes se sont reproduits plusieurs fois, leur division s'arrête et ils sont phagocytés par les leu-

cocytes. Dans les milieux ensemencés avec quelques germes par cc., il se fait facilement une multiplication de 1 à quelques milliers, alors que cette multiplication est au plus de 1 à 400 quand il y a déjà, dès le début, une grande quantité de bacilles dans la culture.

D'après ROSENTHAL, la sulfamide à la concentration de 1 p. 1.000 arrête le développement du pneumocoque, son effet est moindre à la concentration de 1 p. 100.000 ou pour 500.000.

Le traitement sulfamidé inhibe la capsulogénèse. LEVADITI, VAISMAN et M<sup>lle</sup> KRASNOFF ont montré que capsulogénèse et virulence du pneumocoque sont liées. Tout pneumocoque dont la capsulogénèse est normale peut se multiplier dans la cavité péritonéale de la souris; si la capsule du diplocoque est altérée, il devient rapidement la proie des phagocytes. La capsule protège non seulement le pneumocoque vivant mais aussi les pneumocoques encapsulés, tués soit par chauffage à 60° ou par contact avec l'éther.

Sous l'influence des sulfamidés la multiplication du pneumocoque se ralentit donc très vite d'une part (WOLFF); d'autre part, ces diplocoques ne peuvent subsister du fait de l'altération ou de l'inhibition de leur capsulogénèse.

NITTI et BOVET estiment que dans la réaction : sulfamide-organisme-microbe, l'organisme n'a que peu de part, car la carence provoquée du rat blanc en vitamine A n'empêche pas le sulfamidé de rendre absolument inapparente la streptococcie expérimentale.

Cependant, LONG et BLISS recommandent d'associer l'acide ascorbique et les sulfamidés et beaucoup de cliniciens recommandent les jus de fruits et le lait.

FRITZ-MEYER est d'avis que les sulfamidés n'agissent que dans les organismes qui ont une certaine résistance naturelle et qu'il est utile d'augmenter celle-ci le plus possible.

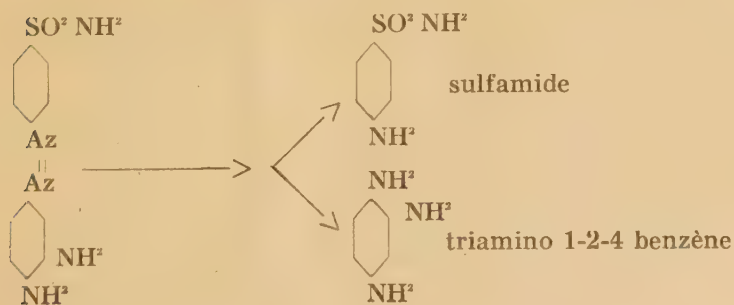
J. et M<sup>me</sup> TRÉFOUEL, NITTI et BOVET pensent que l'action de la sulfamido-chrysoïdine est due essentiellement à la sulfamide. D'après eux, l'action de la sulfamide serait directe. Ils ont, en effet, noté que l'état réfractaire au microbe créé chez l'animal est fonction de la concentration de la sulfamide dans le sang : il atteint son acmé quand la concentration est maximum, il disparaît dès que le produit est éliminé et l'animal est alors aussi sensible à l'infection qu'un animal neuf.

L'action de la sulfamide, disent ces auteurs, est directe car toute modification chimique portant sur le noyau sulfamidé, en particulier, le changement de position des fonctions modifie l'action thérapeutique.

Les malades qui ont reçu des azoïques éliminent dans leurs urines de la sulfamide (FULLER, ALLEN, STEWART, etc...).

MARSHALL, EMERSON, CUTTING ont dosé la sulfamide dans le sang et dans les urines des sujets traités avec cette substance : FULLER a pu la doser aussi chez des malades recevant du prontosil.

Un autre fait est en faveur de la scission de la molécule de sulfamido-chrysoïdine dans l'organisme. Si on injecte du prontosil suivant la technique de LANDSTEINER et JACOBS, à un cobaye, on le sensibilise à cette substance. La sulfamide ne le sensibilise pas. Or, les animaux sensibilisés au prontosil le sont du même coup à la triamino 1-2-4 benzène, corps libéré par la coupure de la sulfamido-chrysoïdine :



De même, si on sensibilise un cobaye à la triamine, il se trouve du même coup sensibilisé au prontosil. Les animaux sensibilisés au prontosil ou à la triamine, ne sont pas sensibilisés au 1162. Ces faits impliquent la libération intra-tissulaire de triamine, donc de libération de la sulfamide.

L'école de FOURNEAU admet ainsi que l'effet thérapeutique d'un sulfamidé est fonction de sa concentration dans le sang. Ils font remarquer que cette dernière dépend, évidemment, de la quantité de sulfamido-chrysoïdine administrée mais aussi de l'équilibre qui s'établit, d'une part, entre sulfamido-chrysoïdine et 1162 et, d'autre part, entre la quantité de 1162 ainsi libérée par réduction et la quantité du même produit éliminée par les urines.

Par contre, GIRARD estime que l'organisme n'a pas le pouvoir de réaliser la scission de la molécule des substances du type prontosil.

GIRARD, LEVADITI et VAISMAN trouvent que les deux produits étant administrés à dose égale et par la même voie, la sulfamide est beaucoup moins active que le prontosil. L'égalité d'action n'est obtenue qu'avec des doses de sulfamide deux à trois fois supérieures à celle du colorant azoïque sulfamidé.

GIRARD fait encore remarquer que la carboxy-sulfamido-chrysoïdine qui, par réduction fournit sensiblement la même quantité de sulfamide que la sulfamido-chrysoïdine, est deux fois plus active que cette dernière.

Enfin, expliquer l'action de la sulfamido-chrysoïdine par la sulfamide qu'elle libère, n'explique pas l'action des sulfones, sulfines, sulfoxydes, sulfures, thiophénols..., etc... dont les effets thérapeutiques sont très notables comme on vient de le découvrir, car ces corps ne peuvent pas donner de sulfamide.

Pour MAYER, l'activité thérapeutique des organo-

soufrés devrait être rapportée à un dérivé beaucoup plus simple que la sulfamide. Le corps microbicide qui apparaîtrait dans l'organisme après administration d'organo-soufrés serait caractérisé par un groupement azoté aromatique et son activité serait conditionnée par la présence en para par rapport à ce groupement de certaines fonctions : sulfone, carboxyle, etc...

Pour SCHAFFER, les organo-soufrés ne sont pas microbicides par eux-mêmes. Leurs effets thérapeutiques et toxiques sont dus à des dérivés d'oxydation qui prennent naissance au cours de la respiration cellulaire.

---

## CONCLUSIONS

---

La sulfamido-chrysoïdine, la sulfamide, la sulfapyridine et le sulfathiazol se sont montrés actifs *in vitro*, contre le pneumocoque entre les mains de DOMAGK; ROSENTHAL et ses élèves; WHITBY; MC KEE.

SÉVERIN a utilisé la sulfamido-chrysoïdine avec profit dans 20 cas de pneumonie de l'adulte.

HEINTZELMANN, HADLEY et MELLON en 1937 et d'autres auteurs après eux ont noté les heureux effets de la sulfamide dans la pneumonie.

Entre les mains de TELLING et OLIVER (1938) la sulfapyridine a donné des résultats tout à fait remarquables dans la pneumonie de l'adulte. De très nombreux auteurs ont fait la même constatation. LOEFFLER, PRÉVOST, HÉBERT et LECLERC reconnaissent que les résultats obtenus dans le traitement de la pneumonie de l'adulte avec la sulfapyridine sont du même ordre que ceux obtenus avec le sérum spécifique. La sulfapyridine a complètement modifié le pronostic de la pneumonie chez les noirs.

FLIPPIN, SCHWARTZ et ROSE obtiennent des résultats très comparables, soit qu'ils traitent leurs pneumoniques par la sulfapyridine soit par le sulfathiazol. Cette dernière substance ne donnant pas lieu de craindre les incidents digestifs qui sont fréquents avec la sulfapyridine.

Le mécanisme d'action des organo-soufrés est en cours d'élucidation. Il y a lieu d'envisager une action excitante de ces substances sur le système réticulo-

endothélial. bien que le blocage de ce système n'ait pas supprimé l'effet curatif des azoïques dans une expérience de LEVADITI et VAISMAN. SCICLOUNOFF et JUNET de leurs recherches ont retiré l'impression que l'appareil histiocytaire du malade est fortement mis à contribution et la mortalité est beaucoup plus forte chez leurs animaux splénectomisés, infectés, traités par les organo-soufrés que chez leurs animaux témoins.

Les organo-soufrés agissent directement sur les germes qui sont intoxiqués, dont la multiplication cesse rapidement et dont les capsules sont altérées. Pour LEVADITI, les organo-soufrés agiraient aussi sur les endotoxines microbiennes.

Rapporter l'action des sulfamido-chrysoïdines à la sulfamide. ne permet pas d'expliquer les effets des sulfones, sulfines, sulfoxydes, sulfures, thiophénols, etc., qui sont actifs et ne peuvent cependant donner de sulfamide.

La théorie MAYER-SCHAFFER qui rapporte l'action des organo-soufrés à un groupement azoté aromatique portant en para certaines fonctions : sulfone carboxyle, etc.... et qui prendrait naissance dans l'organisme par oxydation. au cours de la respiration cellulaire semble serrer de plus près le mécanisme réel de l'action des sulfamidés.

Vu,  
Le Doyen :  
BAUDOUIN

Vu,  
Le Président de Thèse :  
HARVIER

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris,  
GILBERT GIDEL.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- AGRANAT, DREOSTI et ORDMAN. — Traitement de la pneumonie par le 2 (p. aminobenzenesulfonamido) pyridine (M. et B 693). (*Lancet*, fév. 1939, pp. 309-316 et 380-384.)
- ARNETT. — Hématurie après traitement par le sulfathiazol dans une pneumonie. (*J. Am. Med. Ass.*, août 1940, p. 362.)
- BENDA. — A propos de l'action de la sulfamido-pyridine (693) sur le pneumocoque. (*Soc. Méd. Hôp.*, mars 1939.)
- BICKEL et GUYE. — Considérations sur le traitement de la pneumonie par un nouveau dérivé de la sulfanilamide, le sulfathiazol. (*Revue Méd. Suisse Romande*, mai 1940.)
- BICKEL. — La sulfanilamide et ses dérivés en thérapeutique. (Payot, édit., 1940.)
- CAIN, CATTAN, SIKORAY. — Le traitement de la pneumonie par la p. aminophénylsulfamide. (*Presse Médicale*, nov. 1938, pp. 1714-16.)
- DUREL et M<sup>lle</sup> ALLINNE. — Sur la précipitation des produits sulfamidés dans l'urine. (*Soc. Méd. Hôp.*, mars 1941.)
- DYKE et REID. — Traitement de la pneumonie lobaire par le 693 B. M. (*Lancet*, nov. 1938, pp. 1157-60.)
- EVANS et GAISFORD. — Le traitement de la pneumonie par le 2 (aminobenzenesulfonamido) pyridine. (*Lancet*, juillet 1938, pp. 14-19.)
- FAHRNI. — Quelques points du traitement de la pneumonie par le dagénan M et B 693. (*Bull. Vanc. Med.*, fév. 1939, pp. 146-8.)
- FARNWORTH, ANDERSON, DOWDESWELL. — Traitement de la pneumonie par le 693 M et B. (*Lancet*, fév. 1939, pp. 252-55.)

- FLIPPIN, LOCKWOOD, PEPPER et SCHWARTZ. — Traitement de la pneumonie par la sulfapyridine. (*Am. J. Med. Sc.*, fév. 1939, pp. 529-534.)
- FLIPPIN et SCHWARTZ. — Efficacité et toxicité comparée du sulfathiazol et de la sulfapyridine dans la pneumonie pneumococcique. (*An. Int. Med.*, 1940, n° 13.)
- FORT, FERRY et BERCHER. — La pneumonie des noirs traitée par l'a (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine « 693 ». (*Maroc Médical*, mars 1939.)
- FRANK. — Expérience dans 250 pneumonies et bronchopneumonies. (*Soc. All. Ped.*, Vienne, sept. 1940.)
- FRISK. — Le traitement par le sulfathiazol de la pneumonie, taux sanguin et élimination. (*Nordisk. Med.*, 1940, p. 1483.)
- GAISFORD et WHITELAW. — Le sulfathiazol dans le traitement de la pneumonie pneumococcique lobaire. (*Lancet*, 1940, p. 451.)
- GARVIN CURTIS. — Complications rénales produites par le sulfathiazol. (*J. Ann. Med. Ass.*, janvier 1941, p. 300.)
- GRAHAM, WARNER, DAUPHINEE et DICKSON. — Le traitement de la pneumonie pneumococcique par le dagénan. (*The Can. Med. Ass. Journ.*, 1939, pp. 325-32.)
- GUERET. — Thèse, Paris, 1939.
- HEINTZELMANN, HADLEY et MELLON. — L'utilisation du p aminobenzène sulfamide dans la pneumonie du type III. (*Am. J. Med. Sc.*, 1937, p. 759.)
- HOLMES et COURT. — Le traitement de la pneumonie. (*Med. J. Australia*, 1938, p. 555.)
- KOLLER. — Le traitement de la pneumonie par le dagénan. (*Rev. Méd. Suisse Romande*, fév. 1940.)
- LONG et BENDERITTER. — Essais de traitement de la pneumococcie chez les noirs avec le p aminobenzènesulfamido-pyridine. (*Rev. Col. Med. Chir.*, 1939, pp. 164-68.)
- LÖFFLER. — A propos de la sulfanilamidothérapie de la pneumonie. (*Schw. Med. Woch.*, 1940, pp. 873-79.)

- LONG et BLISS. — Activité bactériostatique du sulfathiazol sur divers micro-organismes. Son action thérapeutique dans les infections expérimentales à pneumocoques. (*Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, fév 1940, p. 324.)
- LONG, HAVILAND, EDWARDS et BLISS. — Les manifestations toxiques de la sulfanilamide et de ses dérivés. (*J. Am. Med. Ass.*, août 1940, p. 364.)
- MONTEIRO. — Le traitement de la pneumonie avec le M. B. 693. (*J. Malaya Branch of British Med. Ass.*, juin 1939, p. 52.)
- PERONNET. — Le dagénan dans les affections pulmonaires. (*Con. Méd.*, mai 1939.)
- PRÉVOST, HÉBERT et LECLERC. — Evolution de la thérapeutique des pneumopathies aiguës depuis deux ans. (*Union Méd. Canada*, avril 1939, pp. 275-1-11.)
- SCICLOUNOFF et JUNET. — L'utilisation de la sulfapyridine en médecine interne. (*Schw. Med. Woch.*, 1939, p. 781.)
- SCOTT et JONES. — Le sulfathiazol dans le traitement de la pneumonie des nourrissons et des enfants. Rapport sur 167 malades traités par le sulfathiazol et comparaison avec 93 malades traités avec la sulfapyridine. (*J. of Ped.*, 1940, p. 423.)
- SPINK et HANSEN. — Sulfathiazol, valeur clinique. (*J. Am. Med. Ass.*, sept. 1940, p. 841.)
- STAEHELIN. — A propos du traitement de la pneumonie par les sulfamidés. (*Schw. Med. Woch.*, sept. 1940, pp. 885-86.)
- TELLING et OLIVER. — Un cas de pneumonie massive type III avec collapsus total traité par le 2 (p. amino-benzène-sulfonamido) pyridine. (*Lancet*, juin 1938, pp. 1391-93.)
- WAGONER et HUNTING. — Sulfathiazol et sulfapyridine dans la pneumonie de l'enfance. (*J. Am. Med. Ass.*, janvier 1941, p. 267.)
- WEBERT. — *Thèse Méd.*, Strasbourg, 1939.

